

Phase structure of an idealized adaptive immune system with regulatory T cells.

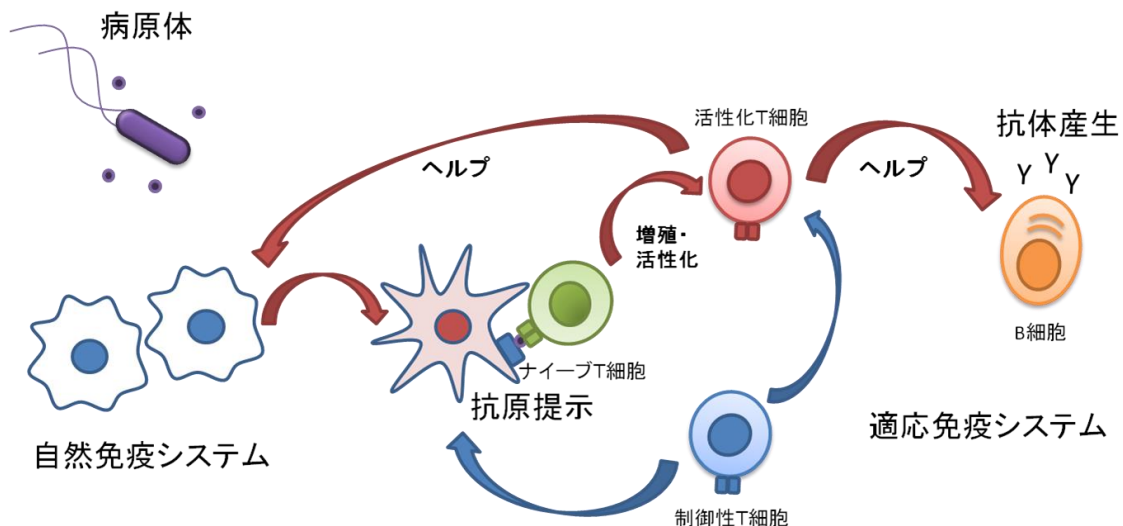
大阪大学 免疫学フロンティア研究センター

寺口 俊介 (てらぐち しゅんすけ)

teraguch@ifrec.osaka-u.ac.jp

免疫系は自己と非自己を認識し、非自己を攻撃、排除することにより宿主を病原体から保護するシステムです。脊椎動物では、病原体において広く進化的に保存された病原体関連分子パターンを認識する自然免疫系と、特定の病原体が固有に持つ個別の抗原を学習、認識することで発動する適応免疫系という二系統の免疫システムを発達させており、これらが協調して働くことで宿主を病原体から防御しています。しかしながら、生体におけるこのような自己、非自己の認識は完璧ではありえません。そのため、非自己をもれなく検出しようとする、自己を誤って非自己として認識してしまう偽陽性の頻度が増えてしまうという感度と特異度のトレードオフが発生します。このような免疫系の破綻は、正常な自己組織に対して攻撃を行なってしまう自己免疫疾患として現れていると考えられます。

免疫システム



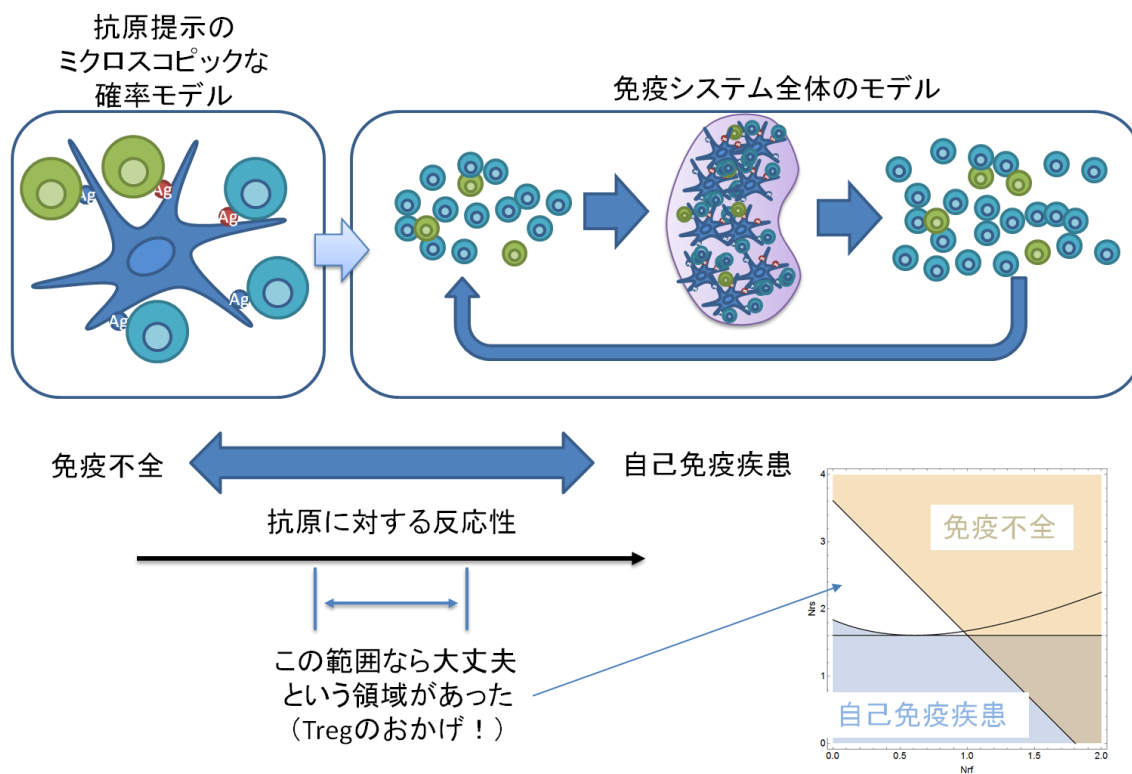
自己と非自己を区別し、非自己を排斥する
一度伝染病にかかったら、二度とかからない

本発表では、この免疫系のジレンマを定式化した、現在投稿準備中の適応免疫系の数理モデルの解説を行いました。この分野の既存モデルでは現象に合わせてシステムのダイナミクスを設定し、実験に合うようにパラメータを調整しているものが多いですが、本モデルでは、抗原提示細胞レベルのミクロスコピックなモデルから出発することで、システムレベルの挙動を表現するマクロスコピックなモデルの導出を試みています。自己と非自己の認識は、個々の免疫細胞が分子レベルで行っているのに対し、最終的なアウトプットとして現れる自己免疫疾患や免疫不全のような病態は個体レベルの現象となります。そのため、本研究では、

1. 各 T 細胞による抗原提示細胞上での抗原認識
2. 各抗原提示細胞と相互作用する T 細胞の確率的ダイナミクス
3. システムレベルでの T 細胞の集団的ダイナミクス

をそれぞれモデル化し、それらの間のフィードバックを通じて、どのような状況でどのような免疫状態が実現するかを調べました。

解析の結果、このシステムの状態は実質的に二つの有効パラメータで特徴づけられ、これらのパラメータ空間上での相構造によってシステムの状態を特徴づけることができることがわかりました。免疫の活性化を抑える働きを持つ制御性 T 細胞と抗原提示細胞との有効相互作用の程度の違いにより、認識のジレンマを解決した正常な免疫系が実現するのか、それとも、自己免疫疾患や免疫不全、あるいはその両方に陥るのかが決まります。このように適応免疫系における自己、非自己の認識のジレンマにおいて、制御性 T 細胞が決定的な役割を担っていることがあらためて示唆されました。



このモデルはミクロスコピックなモデルを出発点としているため、双構造に直接かかわるシステムレベルでのモデルのパラメータが細胞レベルのモデルでのどのようなパラメータに依存して決まっているかをトレースできることが大きなアドバンテージとなります。今回見つかった有効パラメータも、ミクロスコピックな解釈が可能で、将来的に直接このパラメータを実験で測定できる可能性もあります。このモデルでは、理論的にコントロールすることが難しい生命現象のディテールを大胆に落とすことで上記のような導出を可能にしました。この意味で、ちょうど物理学における理想気体のモデルのような役割を免疫研究において果たすことを意図しています。一方で、この理想適応免疫モデルと、実際の免疫システムとの間には自然免疫系の有無を始めとして様々なギャップがあります。このギャップを埋めつつ、モデルとの定量的な比較をおこなっていくことは大きなチャレンジで、これが現在検討中の課題となっています。